

Petra Pei Fang
Dr. med.

Dual inhibition of epidermal growth factor receptor and erb-b2 receptor tyrosine kinase 3

Fach/Einrichtung: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Doktorvater: PD Dr. Jochen Heß

Plattenepithelkarzinome des Hals- und Kopfbereiches sind die sechsthäufigste Krebsentität, mit über 600 000 Fällen pro Jahr in der Welt.

Der Epidermal growth factor receptor (EGFR) ist in über 90% der Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereichs überexprimiert. Für diese Indikation ist therapeutisch daher unter anderem Cetuximab, ein monoklonaler Anti-EGFR Antikörper, zugelassen. Allerdings zeigen nur ca. 13% der Patienten durch eine Therapie mit Cetuximab eine Reduktion bzw. 40-50% eine Stabilisierung der Tumorlast.

Durch Heterodimerisation mit Erb-b2 receptor tyrosine kinase 3 (ERBB3) kann die EGFR Signalkaskade sowohl über den PI3K-AKT Signalweg, als auch über den MAPK Signalweg verlaufen. Auch andere Rezeptoren können mit ERBB3 interagieren, sodass ERBB3 als Integrator unterschiedlicher Signalkaskaden fungiert. Während bisher zahlreiche Biologika gegen EGFR entwickelt wurden, verhindert die bei ERBB3 fehlende Kinaseaktivität die zielgerichtete Hemmung von ERBB3 mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI).

Das Ziel dieser Doktorarbeit war die Untersuchung der dualen Hemmung von EGFR und ERBB3 bei Plattenepithelkarzinomzelllinien des Kopf- und Halsbereichs. Anhand von Zellkulturmodellen ist es gelungen, die Zellproliferation unter unterschiedlichen Bedingungen zu analysieren. Dies hat gezeigt, dass die kombinierte Hemmung von EGFR und ERBB3 zu einer signifikanten Reduktion der Zellviabilität einer Zelllinie führt, die repräsentativ für eine bestimmte Patientenkohorte steht. Selbiges ist bei dieser Zelllinie auch auf der Proteinebene gelungen. Hier hat die starke Reduktion der pAKT und pMAPK Banden im Western Blot eine Hemmung der nachgeschalteten Signalkaskade und somit eine erfolgreiche duale Blockade bewiesen.

Dennoch hat sich auch bei dieser Zelllinie unter maximaler Hemmung von ERBB3 bei Stimulation mit dem EGFR Liganden und potenten EGFR Induktor Amphiregulin (AREG) eine Aktivierung der nachgeschalteten Proteine der Signalkaskaden auf Proteinebene gezeigt.

Daraus lässt sich schließen, dass bei ERBB3 Hemmung die Aktivierung der EGFR Signalkaskade über andere EGFR Heterodimerisationspartner stattfindet.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass einer dualen Hemmung von ERBB3 und EGFR in Zukunft eine wichtige Rolle in der Therapie eines selektiven Patientenkollektivs zukommen könnte.